

بیماری Behcet

(معرفی سه مورد درمان شده با داروهای ایمونوسوپرسیو)

دکتر ابوالحسن زوار و دکتر محمد رامین

« مقدمه »

اکثر رسالاتیکه در سالهای اخیر درباره بیماری Behcet به رشته تحریر درآمده موید این امر است که این بیماری اول بار بوسیله Behcet مورد توجه قرار گرفته و بوسیله او نیز در سال ۱۹۳۷ توصیف شده است. ولی در حقیقت بقراط در یادداشت‌های خود بیمارانی را توصیف کرده که همین مشخصات را داشته‌اند (Feigenba ۱۹۵۵).

گرچه از سال ۱۹۰۰ در تعدادی از رساله‌های چشم پزشکی - مخصوصاً رسالاتیکه توسط چشم‌پزشکان آلمان نوشته شده - شرح حالهای مشابهی تشریح و توضیح داده شده است، ولی در هر حال Behcet بطور قطع اولین کسی است که باین بیماری توجه نموده و سه علامت مشخصه آنرا بعنوان یک سندرم شرح داده است.

Fuchs در سال ۱۹۲۶ بیماری را گزارش داده که اولسره‌های راجعه دهانی، زخم ناحیه ژنیتال توأم با التهاب ایریس و هیپوپيون داشته است.

Adamantiades در سال ۱۹۳۱ موردی دیگر را با همین مشخصات ذکر کرده و آنرا مشابه موردی که توسط Gilbert در سال ۱۹۲۰ بنام Ophthalmia lenta مورد بحث قرار گرفته بود، قلمداد می‌نماید.

در همان زمان متخصصین بیماریهای پوست، موارد مشابهی را با تأکید روی علائم پوستی معرفی نموده‌اند. این بیماری نامهای مختلفی بخود گرفت مانند Ulcus Vulvae acutum و Neuman's Aphthisis.

بنابراین طی سالها، متخصصین رشته‌های مختلف در جستجو و توصیف همان پدیده‌ها بودند و تنها در سال ۱۹۳۰ بود که مشاهدات جداگانه بالینی بهم ربط داده شد. Whitwell متخصص بیماریهای پوست در سال ۱۹۳۴ بیمارانی مشابهی را با مشخصات پوستی و چشمی شرح داد. بالاخره در ۱۹۳۷ Behcet روی سه موردی که معرفی نموده بود، برای آنها یک علت ویروسی

ویا واکنشی دیررس نسبت به کانون عفونی را مطرح کرد. از این زمان بعد این حالت بنام بیماری Behcet شناخته شد. این نام تمام تظاهرات بیماری را شامل میشود و نام واحدیست برای بیماریهاییکه در گذشته نامهای متعدد داشته‌اند.

تعریف علائم بالینی

تعریف این بیماری بلحاظ تظاهرات متعدد و ابتلاء دستگاه‌های مختلف مشکل است چرا که ممکن است علائم کلاسیک بیماری در یک زمان توأم وجود نداشته باشد و در نتیجه بیماری تشخیص داده نشود.

Dowling در سال ۱۹۶۱، ۱۲۴ مورد شرح داده شده در رساله‌های مختلف را مورد بررسی قرار داد و سه علامت اصلی بیماری را که تقریباً بطور ثابت وجود دارند مورد توجه قرار داد. این سه علامت عبارتند از زخمهای راجعه دهان (در ۹۰٪ موارد)، زخمهای راجعه ژنیتال (در ۸۴٪ موارد)، التهاب ایریس توأم با هیپوپيون (در ۸۵٪ موارد). هیپوپيون امروزه بندرت گزارش میشود که این شاید بعلت تشخیص سریعتر و مصرف استروئیدها باشد و در عوض بعلائم ته‌چشمی این کسالت، اخیراً توجه بیشتری شده است که مسلماً علت آن نبودن عوارض قسمت قدامی چشم (هیپوپيون و عوارض مربوط بآن) و در نتیجه امکان معاینه و دیدن ته‌چشم است. Mamo و Baghdasarian در سال ۱۹۴۰ اظهار عقیده نموده‌اند که زودرس‌ترین ضایعه ته‌چشمی در Posterior pole قرار دارد.

بیماری Behcet را میتوان مجموعه‌ای از علائم فوق همراه با تظاهرات سیستمیک متعدد دیگر از قبیل جلدی «Erythema Nodosum» عروقی، مفصلی، هاضم‌ای، گرفتاریهای دستگاه مرکزی عصبی، بیضه‌ای، اپیدیدیمی، مجاری ادراری، ریوی، پریکاردیک، پاروتیدها و کلیوی دانست.

هنگام تشدید بیماری تب و هیپرلکوسیتوز و افزایش سدیما-

مینور (ضایعات هاضمه‌ای ، ترمبولیت ، ضایعات قلبی عروقی ، آرتریت ، گرفتاری سیستم عصبی مرکزی و سوابق فامیلی) را برای تشخیص لازم میدانند. در این معیارها حساسیت پوستی نسبت به تزریقات جلدی جزء لاینفک یکی از علائم ماژور برای تشخیص بیماری است . البته وجود سه علامت (تزیاد) Behcet جای هیچگونه شکی در تشخیص نمیگذارد و فقط در مواقعی که یکی از این علائم وجود نداشته باشد تست حساسیت فوق‌العاده نسبت به سوزن را باید بحساب آورد .

شیوع جغرافیائی

مکرراً گفته شده است که اکثر موارد بیماری در کشورهای شرق مدیترانه مشاهده شده است ولی Dowling در تجزیه و تحلیل خود به این نتیجه رسید که در خاورمیانه در مقام مقایسه با نقاط دیگر جهان این بیماری کمی بیشتر مشاهده میشود .

پاتوژنی

مدتها سیفیلیس ، سل ، بیماریهای عفونی دیگر مانند : پنومو کک ، استافیلوکوک و استرپتوکوک را مسئول این بیماری میدانستند .

در حال حاضر دو اتیولوژی عمده در پیدایش این بیماری مطرح است که عبارتند از : ویروسی و ایمونولوژیک که این دو عامل میتوانند مکمل یکدیگر نیز باشند .

تئوری ویرال

Behcet در ۱۹۳۷ این اتیولوژی را مطرح کرد . Alm و Obery (۱۹۴۵) اولین افرادی بودند که این بیماری را نزد حیوان (خرگوش) بوسیله تزریق داخل مغزی از مایع نخاعی بیماران مبتلا به بیماری Behcet ایجاد نمودند و موفق شدند که بیماری را از حیوانی به حیوان دیگر تا چهار نسل منتقل کنند .

مدافع واقعی تئوری ویرال Sezer است که در سالهای ۱۹۶۰ - ۱۹۵۰ در این باره تحقیقاتی انجام داد. او مایع زیر رتین (۱۹۵۲) و بعد خون ، ادرار ، و بالاخره مایع هیپوپویون بیماران را در مواقع بروز علائم بکار برده و با تزریق به حیوانات لابراتواری (موش صحرایی - خرگوش) باعث پیدایش ضایعات چشمی شبیه به انسان گردیده است .

Mortada و همکاران (۱۹۶۴-۱۹۶۶) انکلوژیونهای « Inclusions » داخل هسته‌ای را در سلولهای اپی‌تلیال که از آفتهای دهان ، تناسلی و جلدی برداشت شده بود ، پیدا کرده‌اند و موفق شدند همین انکلوژیونها را در مایع هیپوپویون نیز پیدا کنند . این انکلوژیونها شبیه انکلوژیونهای ویرالی است که در گروه تراخیم دیده میشود .

Mitrovic و همکاران (۱۹۶۸) در مایع سینوویال انکلوژیونهای داخل سیتوپلاسمی که از نوع ویرال است مشاهده

نتاسیون وجود دارد. علت اصلی مرگ گرفتاریهای دستگاه مرکزی عصبی است. Dowling معتقد است که ۱۲٪ بیماران به ترمبولیت دچار میشوند حال آنکه این درصد در تحقیقاتیکه توسط France و همکاران به سال ۱۹۵۱ انجام شده ، ۲۷٪ ذکر گردیده است. نکته جالب توجه اشاره Whitwall (۱۹۳۴) به وجود ترمبولهای عمقی است . در تحقیقات سالهای اخیر نیز تأکید بیشتری روی ترمبول می شود (کنفرانس کلینیکال پاتولوژی سال ۱۹۶۵ - Enoch و همکاران سال ۱۹۶۸ - Kansu و همکاران سال ۱۹۷۲) و بنظر میرسد که این امر زیربنای بیماری از نظر آسیب شناسی باشد .

شریانهها نیز ممکن است گرفتار شوند مثلاً (آنوریزم آئورت Hills سال ۱۹۶۷ ، آنوریزم شریان پوپلیه Enoch و همکاران سال ۱۹۶۸ و آنوریزم شریان زند زیرین Ulnar) . بیماری Behcet بیشتر در نزد مردان جوان بالغ دیده میشود. گاهی اوقات جنبه فامیلی دارد و در این مواقع با گروه سلولی HL A5 بستگی دارد. از مشخصات دیگر این بیماری زمینه حساسیت بیش از حد آن است.

این زمینه توسط عکس‌العملهای موضعی و گاهی عمومی به آنتی ژنهای مختلف - که از طریق داخل جلدی تزریق شده‌اند - مشاهده میشود . عصاره آفتهای ناحیه اسکروتوم ، عصاره آدنو- پاتیهای یک بیماری Behcet ، آنتی ژن استرپتوکوکوسیک و پنومو کوکوسیک ، توبرکولین ، بزاق و حتی ذرات گرد و خاک و بالاخره حتی بر خورد ساده سوزن با پوست .

عکس‌العمل موضعی بشکل یک واکنش سخت جلدی Induration ظاهر میشود .

عکس‌العمل عمومی بصورت تب و تظاهرات سیستمیک که سبب بیدار شدن تظاهرات دوردست میگردد (اوویت شدید تظاهرات مفصلی و غیره) . انواع مختلف آلرژنهایی که باعث پیدایش این عکس‌العملها میشوند ، اختصاصی بودن آنها رد میکنند و فقط دال بر زمینه حساسیت بیش از حد موضعی و عمومی در این بیماران میباشد. یکی از تظاهرات ثابت و اختصاصی در این بیماران حساسیت فوق‌العاده نسبت به تزریقات جلدی میباشد که در ۱۰۰٪ موارد دیده شده است . Nazzaro علاوه بر این در افراد فامیل بیماران مبتلا به بیماری Behcet وجود آفتهای تکراری در مخاط دهان شایع است .

برعکس ، مواردی از بیماریهای سیستمیک را میشناسیم که مدتها بدون تشخیص باقی مانده و بعداً پیدایش ضایعات آفتوز در مخاط دهان تشخیص بیماری Behcet را مطرح نموده است .

بعلا فوق مولفین یک سری معیار تشخیصی را پیشنهاد کرده‌اند. این معیارها را به دو دسته «ماژور» و «مینور» تقسیم میکنند. معیارهای Barnes و Maason وجود سه علامت ماژور را از چهار علامت (زخم دهان ، زخم ژنیتال ، ضایعات چشمی و ضایعات جلدی) و با دو علامت ماژور همراه با دو علامت

اختلالات انعقادی

در سال ۱۹۶۸ Gunliffe سه بیمار را معرفی نمود که مبتلا به واسکولیت جلدی بودند . مطالعه روی این بیماران نشان داد که هر سه بیمار دارای کمبود فعالیت فیبرینولیتیک ثابت در خون و نیز دارای β Globulin بیشتر از حد طبیعی هستند (اختلال در فیبرینولیز ممکن است در نتیجه فعال شدن ناکافی Plasminogen که يك β Globin است ، باشد) . Fainaru و Chajek در سال ۱۹۳۷ دو مورد را گزارش می کنند که بایک داروی فیبرینولیتیک تحت درمان قرار گرفته اند . مقدار فیبرینوژن در هر دو بیمار قبل از درمان بالاتر از حد طبیعی بود که با شروع درمان بمقدار طبیعی برگشت و با درمان نگاهدارنده در هر دو بیمار علائم عود مشاهده نگردید . مجدداً در سال ۱۹۷۳ در گزارش دیگری Gunliffe ارزش فیبرینولیتیک خوراکی را در بیماری Behcet تاکید نمود . Tibutt و همکاران (۱۹۷۳) تجویز فیبرینولیتیک مخصوصاً نوع داخل وریدی آنرا با احتیاط توصیه مینمایند . باتوجه باین گزارشها Kirker و Collum قبل از شروع درمان در یک بیمار ، سه بار فعالیت فیبرینولیتیک را اندازه گیری نموده که یکبار این فعالیت غیر طبیعی بود . ضمناً مقدار پلاسمینوژن او ذکر نشده است .

به این بیمار ۱۶ قرص Varidase در روز تجویز شد و مقدار پردنیزولون او به مقدار ۱۰ میلیگرم در روز کاهش یافت . وضع عمومی بیمار تا ۱۷ ماه بعد از شروع درمان خوب بود و احتیاج به بستری شدن در بیمارستان نداشته است . فعالیت فیبرینولیتیک او و همچنین مقدار Globin بیمار طبیعی باقی ماند . در بیمار در هر دو چشم بمقدار ۶/۹ ثابت ماند ولی در ته چشم طی مدت ۱۷ ماه گذشته هموراثیهای موقتی در هر دو ماکولا و در غلاف بعضی از عروق مشاهده گردید . آنژیوگرافی با فلورسئین ، موید عبور این ماده رنگی از جریان خون رتین بود .

آسیب شناسی

بعلت شیوع کم بیماری و در نتیجه بدست نیامدن توفیق لازم برای مطالعات آسیب شناسی گزارشهای معدودی از نظر ضایعات آناتومی پاتولوژیک ، درباره این بیماری وجود دارد . عاملی که بطور ثابت در بیوپسی ها و یا اتوپسی ها گزارش گردیده ، تورم جدار عروق یا واسکولیت است . و بهمین دلیل تصور میشود که واسکولیت زیربنای بیماری را تشکیل میدهد . Evans و همکاران (۱۹۵۷) از نظریه Behcet مبتنی بر ویروسی بودن اتیولوژی بیماری جانب داری کرده و چنین تصور نموده اند که ویروس هولد بیماری را یافته اند . از طرف دیگر Mortada و Iman (۱۹۶۴) جدا کردن ویروس بیماری را گزارش می دهند . این دو پژوهشگر سعی در تلفیق عامل ویروس و پدیده واسکولیت نموده و چنین بیان داشتند که ویروس ، محرک ایجاد واسکولیت میباشد .

کرده اند .

معدالت تجربات Sezer که توسط مؤلفین دیگر تکرار شده منفی است (مؤلفین امریکائی Rake و Blanke و ایتالیائی Cavana و Bietti) . علاوه بر آن Bisson و همکاران (۱۹۷۱) انکلوژیونهای از نوع ویرال را در برداشت از آفت و مایع سینوویال پیدا نکردند و تصور میکنند که این انکلوژیونهای داخل سیتوپلاسمی که قبلاً مشاهده شده بود از نوع ماکروفاژیک باشند . در مجموع بنظر میرسد که این انکلوژیونهای داخل سیتوپلاسمی و یاداخل هسته ای ، ارزش چندانی نداشته باشد و مورفولوژی و ویروسی را ثابت نمیکند ، ولی آزمایشهای انجام شده روی انتقال به حیوانات ، سبب میگردد که این تئوری بطور کامل رد نشده و هنوز مورد بحث باشد .

تئوریهای ایمنولوژیک

مکانیسم آلرژیک و حساسیت فوق العاده بیماران مبتلا به بیماری Behcet به عوامل مختلف ازمدهتها قبل شناخته شده و در بالا نیز ذکر گردید که عدم اختصاصی بودن آنها ارزش اتیولوژیک اختصاصی این فاکتورها را نفی میکند . ولی آزمایشهای اخیر نشان داده است که در مقایسه پی می بریم که تزریق پلاسمای اتولوگ و بزاق اتولوگ عکس عملهای بسیار شدید تری را در بیماران ایجاد میکند تا تزریق ترکیبات اختصاصی دیگر . این امر نشان دهنده Autosensibilite به اعضاء و ترکیبات خود بیمار است .

محققان ژاپنی از جمله Schimizu و Oshima (۱۹۶۳ - ۱۹۶۵) در ۱۷ مورد از ۴۰ مورد وجود آنتی - کورهای سریک را بر ضد مخاط دهان حدس میزنند . Lehner (۱۹۷۲ - ۱۹۶۴) نیز آنتی کورهای ضد مخاط دهان - مخاط ازوفاژ ، فارنکس ، لارنکس ، ملتحمه ، ضد مخاط واژینال ، پوست و ضد کولون پیدا کرده ولی آنتی کورهای ضد بزاقی ، کبدی و ماهیچه ای مشاهده نکرده است .

Dolby (۱۹۶۹) نشان میدهد که لنفوسیتهای بیماران مبتلا به بیماری Behcet اثر سیتوتوکسیک قابل توجهی روی کشت سلولهای مخاط لته دارند . در صورتیکه سرم این بیماران - با وجود اینکه تیتراژ زیاد تری از آنتی کور دارا میباشد - محیط کشت را مختل نمیکند . این موضوع موید انکلوژیونهای ماکروفاژیک - که توسط Lehner در میکروسکپ الکترونیک مشاهده شده و اثر سیتوتوکسیک لنفوسیتها را در پیدایش این انکلوژیونها توجیه میکند - میباشد .

بر طبق این مشاهدات بنظر میرسد که در بیماری Behcet پدیده های اوتوایمون از نوع هومورال و سلولی وجود دارد و این حساسیت فوق العاده بیماری ، بطور اختصاصی روی سیستم عروقی می باشد و واسکولاریت « Vascularite » - که در تمام اعضای مبتلا مشاهده شده است - بهترین دلیل آن است . ولی نمیتوان علت پاتوژنیک این پدیده های اوتوایمون و ثانوی بودن آنرا نسبت به فاکتورهای عفونی و یا ویرال ثابت کرد .

ب - سعی در از بین بردن حساسیت (Desensibilization) نتایج آن غالباً رضایت بخش نیست و موفقیت چندانی نداشته است (با آنتی ژنهای میکربی - بزاقی).

ج - درمان ایمونوسوپرسور و آنتی انفلاما توار.

بطور خلاصه این داروها شامل ترکیبات زیر میباشد:

۱- هورمونهای غدد فوق کلیوی

۲- ترکیبات Alkylant

۳- مشابیهین پورین و پیریمیدین

۴- داروهای ضد اسید فولیک

۵- آنتی بیوتیکهاییکه مانع سنتز DNA و یا پروتئینها میشوند.

۶- سرمهای آنتی لنفوسیت

غالب داروهاییکه انتخاب شده اند، بعلت توانائی آنها به از بین بردن عکس العملهای ایمونولوژیک اولیه در حیوانات است که اغلب ترکیبات از ازدیاد سلولها با تقسیم سریع جلو گیری می کنند. بهمین علت سالها قبل از آنکه اثر ایمونوسوپرسور آنها شناخته شود، در درمان سرطاناتها بکار برده می شدند. این ترکیبات که مانع رشد سلولهای نئوپلازیک میشوند، مانع ازدیاد سری لنفوپلاسموسیت - که عامل اصلی ایجاد عکس العملهای ایمونولوژیک میباشد - نیز میگردند. در بعضی موارد این داروها در بیماریهای با مکانیسم ایمونولوژیک - فقط توسط اثر آنتی انفلما ماتوار خالص خود عمل میکنند. امکان دیگر اثر این داروها بویژه آنتی بیوتیکها، اثر ضد باکتریال یا ضد ویرال آنهاست و بدین ترتیب با از بین بردن عامل عفونی مانع آزاد شدن آنتی ژنهای DNA مسئول پدیده های ایمونولوژیک میشوند.

کورتیکو ترواپی بعنوان داروی آنتی انفلما توار و ایمونو سوپرسور با مقادیر زیاد استفاده میشود. در حال حاضر اکثر اوقات از داروهای ایمونوسوپرسور مثل (سیکلوفسفامید) Cyclophosphamides (ایموران) Imuran - Azathioprine (لوکران) Chloraminophene استفاده میشود.

ادعا شده است که تجویز داروهای ایمونوسوپرسور و کورتیکوئید همراه باهم بهترین اثر را داشته است. برای اینکه این درمان موثر باشد باید عکس العملهای جلدی نسبت به آنتی ژنهای مختلف و حساسیت فوق العاده به نقاط تزریق، منفی گردد.

اندیکاسیون این درمان مواقعی است که تظاهراتی بپیش آگهیهای بد وجود داشته باشد.

این تظاهرات به سه گونه ظاهر میشوند. Uveitis که میتواند باعث کوری شود، تظاهرات نورولوژیک که میتواند سبب زمینگیری مریض گردد (علیلی) تظاهرات ریوی که میتواند باعث هموپتیزیهای ناگهانی و کشنده شود. بنظر میرسد که اثر درمان وابسته به سرعت شروع درمان میباشد. بنابراین هر چه درمان زودتر شروع شود، اثر آن بهتر خواهد بود.

در این مقاله اثرات درمانی داروهای ایمونوسوپرسور

در موارد دیگر بیماری را مربوط به يك واکنش توکسیک عفونت (Behcet ۱۹۳۷) و یا بیماری اتو تیمون (Sulheim و همکاران ۱۹۵۹) ذکر نمودند.

اکنون مشخص است که واسکولیت از نظر آسیب شناسی زیر بنای بیماری Behcet میباشد. مطالعات آسیب شناسی نشان میدهد که واسکولیت پری واسکولیت در آرترو لها و ونولها توام با ایجاد ترومبوز - که هم عروق بزرگ و هم عروق کوچک را گرفتار میسازد - وجود دارد (Sezer ۱۹۵۳). Fenton و Eason (۱۹۶۴) از لزیون عروقی بعنوان عامل اصلی بیماری طرفداری نموده اظهار داشتند که تظاهرات بالینی بیماری و از جمله تظاهرات چشمی آن نسبت به این پدیده ثانوی هستند. یکی از تظاهرات جالب بیماری حساسیت پوستی غیر طبیعی است که اول بار توسط Jensen (۱۹۴۱) به آن اشاره شد. از آن هنگام متوجه شدند که هنگام عود بیماری، امتحان جلدی توپر کولین یا تزریق داخل جلدی، آب استریل مثبت میگردد. راکسیون مثبت جلدی نسبت به تزریق داخل جلدی ترشحات زخم احتمالاً غیر اختصاصی و در نتیجه فاقد ارزش مشخصی است. حساسیت غیر عادی پوست نزد افراد غیر مبتلا از بستگان بیماران مبتلا نیز گزارش شده است (Mamo و Baghdasarian) (۱۹۶۳).

درمان

در این بیماری که پیشرفت آن بصورت عودهای مکرر و دورانیهای بهبودی کم و بیش طولانی است قضاوت اثر درمانی مشکل است.

۱- درمان علامتی

الف - داروهای آنتی کو آگولان (ضد انعقادی) و بخصوص فیبرینولیتیک در موارد ترومبوز.

ولی خطرات این داروها بخصوص تزریقات مکرر داخل وریدی در بیماران که عکس العمل شدیدی به تزریق دارند خطر آتی را بردارد و اثرات واقعی آن ثابت نشده است.

ب - ترانسفوزیون مکرر خون باعث بهبودی سیر بعضی از حملات میشود.

ج - تزریق گاما گلوبولین نیز در مواردی پیشنهاد شده است.

۲- درمان اساسی

هدف این درمان از بین بردن حملات حاد، جلوگیری و یا طولانی کردن فواصل عود بیماری است.

الف - حذف کانون عفونی نزد بیماران ضروری است بخصوص که ممکن است در این بیماران داروهای از نوع کور-تیکوئیدها و یا ایمونوسوپرسورها داده شود که در این موارد باید حتما کانون عفونی قبلاً حذف شده باشد. علاوه بر آن اهمیت عکس العملهای عمومی دوردست روی کانون عفونی ذکر شده است. بهبودی و تأخیر در عود بیماری بعد از حذف کانونهای عفونی در چند مورد ذکر شده است.

باین تابلو، بیمار تحت درمان بالو کران و پس از آن بعلت در دسترس نبودن دارو درمان با آندوکسان ادامه داده شد.

درمان با ۷/۵ میلیگرم لوکران در روز در تاریخ ۱۳۵۱/۶/۱۱ شروع گردید و با توجه به فرمول خونی همراهِه تغییر داده شد و از تاریخ ۱۳۵۲/۵/۲۰ تا تاریخ ۱۳۵۲/۶/۲۹ بعلت نبودن دارو بدون درمان بوده است.

واز ۱۳۵۲/۶/۲۹ درمان با آندوکسان بمقدار ۵۰ میلیگرم در روز شروع و تا تاریخ ۱۳۵۴/۴/۸ - با توجه بوضع فرمول خونی بیمار درمان بین ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلیگرم در هفته ادامه داشت. در این فاصله زمانی یعنی حدود سه سال وضع چشم خوب بوده و کریز تنازه ای نداشته و فقط یک مرتبه دچار آفت دهان شده است.

در تاریخ ۱۳۵۴/۴/۸ که بیمار مراجعه نمود شکایت از قطع عادت ماهیانه داشت که با آزمایش (گراویندکس) که از وی بعمل آمد معلوم شد که آستن نیست بلکه این اختلال به دلیل مصرف دارو می باشد. از آن تاریخ تا بحال نیز قرص آندوکسان ۵۰ میلیگرم هفته ای دو قرص ادامه دارد.

آخرین آزمایش که از بیمار در تاریخ ۱۳۵۴/۷/۵ بعمل آمد نتیجه بشرح زیر بود:

دید چشم راست شمردن انگشت از چهار متری که با Pine hole به ۶/۶۰ میرسد و دید چشم چپ ۶/۶۰ که با Pine hole به ۶/۳۶ میرسد قسمت قدامی چشم خوب و علائم تحریک در ملتحمه دیده نمیشود. در معاینه با بیومیکروسکوپ در اطاق قدامی علائمی که دال بر Uveitis حاد باشد دیده نمیشود. البته مردمکها نامنظم (بدلیل چسبندگی خلفی قدیمی) و ته چشم سالم است.

آخرین آزمایش لابراتواری گلبولهای سفید ۶۵۰۰، پولیمرف ۶۰٪، لنوسیت ۳۶٪، ائوزینوفیل ۴٪، پلاکتها ۲۰۰۰۰۰۰ و سدیماتاسیون در ساعت اول ۲۰ و در ساعت دوم ۶۰ میلیمتر بود.

درمان بیمار هنوز با هفته ای ۱۰۰ میلیگرم آندوکسان ادامه دارد.

بیمار دوم

آقای ع - ع - ۳۷ ساله در تاریخ ۱۳۵۲/۲/۶ بعلت کمی دید به بیمارستان مراجعه نمود.

تاریخچه - بیمار از چهار سال قبل بطور ناگهانی دچار تاری دید در چشم چپ شده و شش ماه بعد از آن، چشم راست نیز مبتلا میگردد. عارضه بصورت قرمزی چشم توام با درد مختصر و تاری بینائی بوده که بطور متناوب تقریباً هر یکماه یکبار عود نموده و در هر مرتبه عود دید بیمار کمتر شده است و تا تاریخ مراجعه تحت درمانهای مختلف منجمله کورتیکو - تراپی به مدت های طولانی قرار گرفته که اثر موقت داشته ولی بمحض قطع دارو مجدداً بیماری عود میکرده.

در مواقع مراجعه دید چشم راست ۶/۶۰ بوده که با Pine hole به ۶/۱۸ میرسد و دید چشم چپ ۶/۱۸ بوده

بعنوان درمان اساسی بیماری مورد توجه قرار گرفته و شرح حال سه بیمار که با این داروها تحت درمان قرار گرفته - و به تفاوت از یکسال تا سه سال تحت کنترل بوده اند - شرح داده میشود.

بیمار اول

خانم ب - ز . ۲۷ ساله در تاریخ ۱۳۵۱/۵/۳۱ بعلت سوزش و تار شدن دید هر دو چشم به بیمارستان مراجعه می نماید. سابقه نشان میدهد که بیمار از چهار سال قبل متوجه زخمهای درکناره زبان شده که این زخمها گاهی بهبود یافته و زمانی عود کرده، زخمها کمتر و در تاستانها شدیدتر بوده است.

از دو سال قبل بیمار دچار تاری هر دو چشم توام با سوزش درد و قرمزی شده است که متناوباً در هر دو چشم بروز کرده و هر بار پس از بهبودی علائم ظاهری چشمی مقدار دید کمتر میشده است.

در معاینه چشمها، دید هر دو چشم با شمردن انگشتان از چهار متری بود. در قسمت قدامی چشمها قرمزی مختصر ملتحمه بولبر در اطراف قرنیه «Circum corneal injection» مردمکها نامنظم و در معاینه با بیومیکروسکوپ Flare و Cell مشاهده میگردد و بعد از باز کردن مردمک با میدریاتیک-Posterior Synechia در هر دو چشم مشاهده شد. و تمام این علائم در چشم راست شدیدتر از چشم چپ بود.

در معاینه ته چشم راست مختصری اگزودا در قطب خلفی مشاهده گردید. در معاینه ای که از بیمار بعمل آمد آفت در دهان وجود داشت.

نتیجه آزمایشهای پاراکلینیکی بشرح زیر بود:

قند و اوره خون طبیعی، آزمایش مایع نخاع طبیعی، سلول L.E. دیده نشد، الکتروفورز خون طبیعی، تست تور کولین سه میلیمتر مثبت، فیبریژن خون ۲۵۲ میلیگرم درصد A.S.O. تست لاتکس طبیعی، کشت مدفوع طبیعی، کشت ادرار و آزمایش کامل ادرار طبیعی، پروتیدهای خون توتال ۷۴ گرم (سرین ۴۸، گلبولین ۲۶) در هموگرام گلبولهای سفید ۸۸۰۰، نوتروفیل ۶۴٪، ائوزینوفیل ۱٪، لنوسیت ۳۲٪، منوسیت ۲٪، پلاکتهای خونی ۱۳۵۰۰۰، سدیماتاسیون ساعت اول ۴۵ و ساعت دوم ۷۰ میلیمتر جیوه.

از نظر بررسی کانون عفونی آزمایشهای بشرح زیر بعمل آمد:

در معاینات دندانپزشکی، کانون عفونی مشاهده نشده و فقط چندوزیکول در دهان مشاهده گردید.

در معاینه، گوش و حلق و بینی سالم و ضایعه ای دیده نشد. در آزمایش ژنیکولوژی، تنها عارضه وجود یک وزیکول در ناحیه ژنیتال بود. آزمایش V.D.R.L. منفی بود. در رادیوگرافیهای انجام شده جمجمه، قلب، ریه طبیعی. سینوسهای فکی هیپرپلازی مختصر مخاطی داشت و سینوسهای فرونتال هیپوژنیک بود.

در تاریخ ۱۳۵۱/۶/۱۱ هموگرام تکرار شد. گلبولهای سفید ۷۰۰۰ توام با ۱۸٪ ائوزینوفیلی و ۲۰۰۰۰۰ پلاکت بود.

۱ سفر يك) ودر چشم چپ باعينك ۶/۶ (۱-۲۵ / سفر يك) است .

ته چشم ضایعه ای ندارد ودر آزمایشهای خونی که بعمل آمد گلبولهای سفید ۴۹۰۰۰ ، پلی مرف ۶۰٪ ، منوسیت ۱٪ ، ائوزینوفیل ۱٪ ، پلاکتها ۱۸۰۰۰۰۰ و سدیمانتاسیون ساعت اول ۱۸ میلیمتر بود .

با اینکه حدود پنج ماه از قطع داروها گذشته هیچگونه عود و عارضه ای مشاهده نشده است . آخرین مرتبه بیمار در تاریخ ۱۳۵۴/۸/۱۵ معاینه گردید .

بیمار سوم

آقای (خ) ۲۴ ساله ، اولین مرتبه در تاریخ ۱۳۴۹/۱۱/۱۰ با کمبود دید به بیمارستان جهت اخذ گواهی و جلب موافقت دانشکده مربوطه برای گذراندن امتحانات بطور شفاهی - بدلیل کمی دید - به بیمارستان مراجعه نمود . بیمار در آن موقع مبتلا به اوویت شدید دوطرفه بود و دید بیمار در چشم راست ۶/۳۶ که با Pine hole به ۶/۹ میرسید و در چشم چپ شمردن انگشت از دومتري بود که با Pine hole به ۶/۱۸۸ میرسید . گواهی مورد تقاضا به بیمار داده شد ولی نامبرده برای درمان مراجعه ننمود .

مجدداً بیمار در تاریخ ۱۳۵۳/۵/۱ به بیمارستان مراجعه کرد .

تاریخچه : شروع بیماری از شش سال قبل بوده که چشم چپ بیمار تار شده و با درمان بهبود یافته است سه ماه بعد چشم راست نیز تار شده و با درمان بهبودی حاصل نموده است . در عودهای بعدی هر دو چشم تار شده و پس از مراجعه به اطباء مختلف و بنا به توصیه آنان به لندن می رود . در آنجا بدلیل ناراحتی عصبی به متخصص اعصاب معرفی می گردد که عارضه خاص عصبی برای او پیدانکرده اند و چون در همان زمان بیمار مبتلا به آفت هم بوده به متخصص پوست معرفی می شود . بیمار مدت شش ماه تحت درمان با کورتیزون بوده است که بهبود نسبی یافته و پس از مراجعه از لندن مجدداً عوارض عود نموده است .

در موقع مراجعه مجدد به بیمارستان مدت سه سال بود که تحت درمان روزانه ۱۰ میلیگرم پردنیزولون بوده و وضع بیمار بشرح زیر بود :

دید چشم راست ، تشخیص روشنایی و دید چشم چپ شمردن انگشت از نیم متری بود . اوویت شدید دوطرفه توام با هیپوپيون چشم راست ، آفت دهان ، آفت بیضه توام با ترومبوفلیت شکلهای شماره (۳ و ۲ و ۱) و همین دلیل بیمار بز حمت قادر به راه رفتن بود و ضایعات پوستی نیز در بیمار مشاهده گردید . این بیمار بستری گردید و آزمایشهای پاراکلینیکی زیر از او بعمل آمد :

شمارش گلبولهای سفید ۹۰۰۰۰ (لنفوسیت ۲۸٪ ، نوتروفیل ۶۶٪ ، ائوزینوفیل ۲٪ ، منوسیت ۴٪) پلاکتها ۲۵۰۰۰۰ ، آزمایش کامل ادرار طبیعی ، قند واژه خون طبیعی ، سلول L . E . دیده نشد ، فیبرینوژن ۲۷۲

و با Pine hole تغییری نمی کرده است . در هر دو چشم علائم اوویت قدیمی مشاهده شد ولی بیمار چسبندگی خلفی نداشت و در ته چشم ضایعه قابل ذکری مشاهده نگردید . توام با این علائم چشمی ضایعات پوستی و مخاطی بصورت جوشهای ریز در دهان و ناحیه ژنیتال توام با درد و بدون خارش وجود داشت و این عوارض همیشه بین حمله های چشمی ایجاد میشد ولی بندرت توام با عوارض چشمی هم دیده شده . ضایعات دهان که توسط متخصص پوست معاینه گردید ، آفت تشخیص داده شد .

بیمار با تشخیص سندرم Behcet بستری و تحت آزمایشهای پاراکلینیکی بشرح زیر قرار گرفت :

آزمایش کامل ادرار طبیعی ، قند واژه خون طبیعی ، فسفر و کلسیم خون طبیعی ، الکتروفورز خون طبیعی ، سلول L . E . مشاهده نگردید ، زمان سیلان و انعقاد خون طبیعی ، تست ماننومنفی ، آنتی کر آنتی نوکلر ۱/۱۰۰ مثبت - فیبرینوژن خون ۱۹۰ میلیگرم درصد ، تعداد گلبولهای سفید ۶۸۰۰۰ ، نوتروفیل ۶۹٪ ، ائوزینوفیل ۲٪ ، بازوفیل ۲٪ ، لنفوسیت ۲۶٪ ، منوسیت ۱٪ ، پلاکتها ۲۲۰۰۰۰۰ و سدیمانتاسیون در ساعت اول ۴۸ و در ساعت دوم ۶۴ میلیمتر .

از نظر بررسی کانونهای عفونی آزمایشهای زیر انجام گرفت :

در آزمایش دندانپزشکی کانون عفونی وجود نداشت . گوش و حلق و بینی سالم بود . رادیوگرافی ریه و استخوانهای انگشتان ، متاکارپها و مچ دست طبیعی بودند . از ضایعات پوستی در ناحیه ساعد بیوپسی گردید که نتیجه آن Erythema nodosum like lesion suggestion of an immunologic reaction

بود . در تاریخ ۱۳۵۲/۲/۲۲ بیمار از بیمارستان بدلیل کارهای شخصی مرخص گردید و در تاریخ ۱۳۵۲/۳/۳ بیمار مجدداً مراجعه و با کنترل خون که همگی در حد طبیعی و فقط سدیمانتاسیون بالا « ساعت اول ۴۰ و ساعت دوم ۸۲ » بود تحت درمان با لوکران بمقدار ۷/۵ میلیگرم در روز قرار گرفت و این درمان با توجه به فرمول خونی از لحاظ مقدار دارو تغییر داده شد . و تا تاریخ ۵۳/۸/۲۶ که لوکران در بازار پیدا نشد ادامه پیدا کرد . و دوبار نیز در تاریخ ۱۳۵۲/۶/۲۰ و ۱۳۵۲/۱۲/۱۱ و ۱۳۵۳/۸/۲۶ از تاریخ ۱۳۵۳/۸/۲۶ کاهش دارو داده شد . از تاریخ ۱۳۵۳/۸/۲۶ بعلت نبودن لوکران درمان با آندوکسان بمقدار ۵۰ میلیگرم ، یکروز در میان ادامه یافت و در این تاریخ بعلت بهبود تمام علائم درمان قطع گردید .

قابل توجه است که بیمار در تمام فواصل مدت درمان از دردهای خفیف مفصلی شکایت داشت که با اسید استیل سالیسیلیک « روناال » تحت درمان قرار گرفت و بهبودی یافت . چشم بیمار کاملاً بهبود یافته و هیچگونه عارضه ای نداشت و دید به نحو قابل توجهی بهتر شد . دید بیمار در چشم راست ۶/۱۸ و در چشم چپ ۶/۱۲ بدون عینک و با عینک در چشم راست ۶/۹ (۱/۵۰)

وجود ندارد . فقط در چشم راست آتروفی عصب باصره مشاهده میگردد .

آخرین آزمایش پاراکلینیکی در تاریخ ۱۳۵۴/۵/۱۲ بشرح زیر بود :

گلبولهای سفید ۶۴۰۰ (پلی نوکلر ۷۱٪ ، ائوزینوفیل ۶٪ ، لنفوسیت ۲۲٪) پلاکتها ۲۲۰۰۰۰ ، سدیماناسیون در ساعت اول ۶ و در ساعت دوم ۱۲ میلیمتر بود . لوکران بیمار روزانه پنج میلیگرم ادامه داده شد .

بیمار در تاریخ ۱۳۵۴/۸/۲۴ مجدداً مراجعه نمود و شرح حال وی حاکی از این بود که از یکماه قبل داروی خود را قطع کرده و حدود ۲۰ روز قبل مبتلا به تاری ناگهانی دیده هر دو چشم شده است . درماینه ، علائم قبلی که در قسمت قدامی چشم وجود داشت مشاهده گردید . دیده بیمار بکلی از بین رفته بود و احتمال خونریزی داخل و پتره وجود داشت . بیمار مجدداً تحت درمان با داروهای ایمنوسوپرسور قرار گرفت .

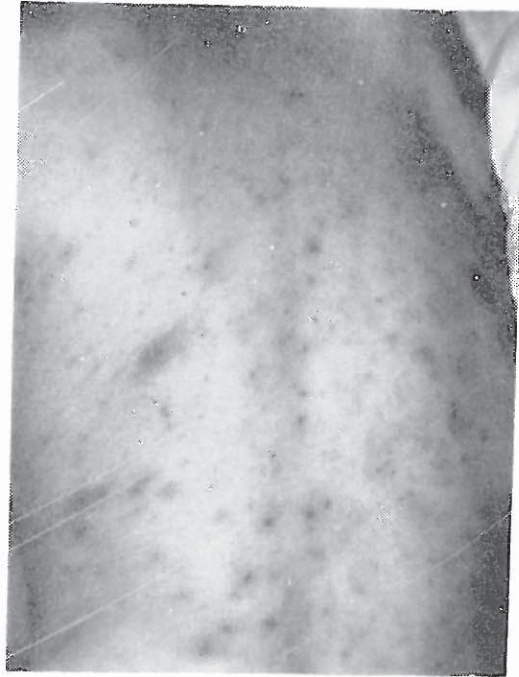


شکل (۲)



شکل (۳)

میلیگرم درصد ، سدیماناسیون ساعت اول ۱۸ میلیمتر و ساعت دوم ۵۵ میلیمتر ، پروتئیدی ۸۵ گرم در لیتر و در الکتروفورز «آلبومین ۵۹٪ ، آلفا ۱ گلبولین ۴/۵٪ ، آلفا ۲ گلبولین ۱۰/۵۰٪ ، بتا گلبولین ۴۵٪ ، و گاما گلبولین ۲۱/۵۰٪ ، پروترومبین ۱۰۰٪» .



شکل (۱)

از نظر بررسی کانونهای عفونی آزمایشهای زیر انجام شد : گوش و حلق و بینی سالم بود فقط ترشحات چرکی در بینی وجود داشت ده تحت درمان قرار گرفت .

در دندانها کانون عفونی مشاهده نشد . رادیو گرافی ریهها طبیعی بود . رادیو گرافی سینوسها هیپرپلازی در سینوسهای فکی دو طرف و کدورت یکنواخت سینوسهای پیشانی چپ مشاهده شد .

از تاریخ ۱۳۵۳/۵/۵ بیمار تحت درمان با لوکران پنج میلیگرم - سه بار در روز - قرار گرفت . این درمان یک هفته ادامه داشت و سپس با ۱۰ میلی گرم در روز و با کنترل هموگرام هر هفته ادامه یافت . پردنیزولون نیز که از قبل مصرف میشد از تاریخ ۱۳۵۳/۵/۶ قطع گردید .

در تاریخ ۱۳۵۴/۲/۱۵ وضع بیمار بشرح زیر بود :

دید چشم راست ، شمردن انگشت از نیم متری و دید چشم چپ ، شمردن انگشت از نیم متری بود . اطاق قدامی در هر دو چشم شفاف و چسبندگی خلفی شدید در چشم راست وجود داشت . در چشم چپ نیز در دو نقطه چسبندگی وجود دارد .

کاتاراکت قطب خلفی در هر دو چشم وجود دارد که در چشم راست شدیدتر است و بهمین دلیل ته چشمها بخوبی دیده نمیشود . و پتره نیز در هر دو چشم تاراست و تا جائیکه میتوان از خلال این و پتره کدر و کدورت عدسی ته چشمها را دید که ضایعه فعالی



دید بیمار به نحو چشمگیری بهتر شده و تقریباً بحد طبیعی رسیده و کلیه عوارض از بین رفت . در بیمار دیگر دید نسبتاً بهتر شده و هیچگونه عارضه و عودی در عرض سه سال مشاهده نشد .

در بیمار سوم تا وقتیکه از دارو استفاده مینمود تمام عوارض از بین رفت و بمحض قطع دارو خونریزی و یتره مشاهده شد و این بیمار قرار است مجدداً تحت درمان قرار گیرد . ضمناً یادآوری مینماید که بیمار دیگری (پسر ۱۲ ساله) نیز اخیراً مراجعه نموده و تحت درمان است - حدود یکماه - که چون هنوز نمیتوان باین زودی نسبت به چگونگی اثر داروها در این بیمار اظهار نظر نمود از شرح حال وی خودداری شد .

در تمام این بیماران بعنوان ایمونوسوپرسور - از کلرامینوفن یا کلرامبوسیل (لوکران) و یا سیکلوفسفامید (اندوکسان) استفاده شده است . و در اینمدت بجز آمنوره موقت در یک زن، عارضه جدی دیگری مشاهده نشده است .

توصیف بیماری Behcet به زمان بقراط بر میگردد .

در سال ۱۹۳۷ مجموعه علائم و انیولوژیهای ایمونولوژیک و ویرال در پاتوژنی آن توسط Behcet ذکر گردید ، و این بیماری بنام وی نامیده شد .

تا بحال سعی زیادی در درمان این بیماری بعمل آمده که نتایج آن قابل توجه نمیشد و اغلب منجر به نایبنائی و یا مرگ بیماران میگردد .

با توجه به اثری که داروهای ایمونوسوپرسور در این مورد دارند امید میرود که بتوان آئیه بهتری را برای این بیماران پیش بینی کرد . بدون شك برای نتیجه گیری قطعی احتیاج به مدت زمان بیشتری برای پی گیری این بیماران و همچنین بررسی بر روی بیماران دیگر میباشد .

سعی ما بر این بود که اثرات درمانی این داروها مورد بررسی قرار گیرد و بطوریکه ملاحظه گردید اثر آنها در یک مورد فوق العاده خوب بود . بطوریکه

CONCLUSION

Après avoir discuté l'étiologie et la pathogénie de la maladie de Behçet, nous avons essayé de traiter trois patients atteints de cette maladie, par les immunosuppresseurs.

Les résultats ont été les suivants:

1 — Dans un cas le résultat est excellent; la vision est presque normalisée.

2 — Le deuxième cas montre une amélioration partielle de la vision depuis 3 ans, sans aucune récurrence.

3 — Le troisième patient montre la disparition des signes oculaires et cutanés de la maladie tant que le traitement immunosuppresseur est institué.

Dès l'arrêt du traitement, des signes d'hémorragies vitrés réapparaissent.

Les immunosuppresseurs que nous avons utilisés chez les trois patients ont été du série des alkylants précisément chlorambucil (leukeran), cyclophosphamide (Endoxan) associés au début au traitement corticoïde à faible dose. La seule complication notée est l'apparition d'une amenorrhée transitoire chez une des patientes.

Notons qu'un quatrième cas, un jeune garçon de 12 ans atteint de la maladie de Behçet est depuis un mois sous traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide et prédnisone), mais il est trop tôt d'en prendre une conclusion.

REFERENCES

- 1 — La maladie de Behcet en 1975, A. Hubault, M. Hamza, S. de Seze (Paris) La nouvelle presse medicale, 22 Février 1975.
- 2 — Bisson M., Amor B., Kahan, Delbarre F.: Les manifestation articulaires du syndrome de Behcet. Sem. Hop. Paris, 1971.
- 3 — Chajek T. Fainaru M.: Behcet's disease with decreased fibrinolysis and superior vena occlusion. Brit. med. J. 1973.
- 4 — Mitrovic D., Kahn M.F., Ryckewaert A., Seze S. de: Etude en microscopie electronique des inclusions presentes dans les cellules de type macrophagique du liquide synovial au cours d'un cas de syndrome de Behcet. Sem. Hop. Paris, 1968, 44, 2527-2535.
- 5 — bis. Sobel J.D., Haim S.: Les thromboses et l'utilisation des fibrinolytiques dans la maladie de Behcet. Rev. Medecine, 1974, 36, 2355-2357.
- 6 — Immunologie medicale, J.L. Turck, Masson, 1975.
- 7 — Present concepts of Behcet's disease, L.M.T. Collum, and J.G. Kirker Irish faculty of ophthalmology., Year book 1975.
- 8 — British Medical journal (1965). Clinicopathological Conference-Post Graduate Medical School of London. B.M.J., i, 357.
- 9 — Chajek, T., and Fainaru, M. (1973). B.M.J., 1, 782-783.
- 10 — Cunliffe, W.J., Roberts, B.E., and Dodman, B. (1973). B.M.J., 487.
- 11 — Mamo, J.G. and Baghdassarian, P. (1964) Arch. Opth., 71, 4-14.
- 12 — Mamo, J.G. and Azzam, S.A. (1970). Arch- Opth., 84, 446-450.
- 13 — Mortada, A. and Imam, IZE (1964). B.M.J., 84, 250-259.